

**DIE HEPATITIS A DURCHSEUCHUNG
BAYRISCHER BLUTSPENDER
IM JAHRE 1983 IM VERGLEICH ZU 1977**

Josef Orthuber



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554819_0079

Aus dem Max von Pettenkofer Institut für Hygiene und
Medizinische Mikrobiologie der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. F. Deinhardt

DIE HEPATITIS A DURCHSEUCHUNG BAYRISCHER BLUTSPENDER
IM JAHRE 1983 IM VERGLEICH ZU 1977

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Orthuber Josef

aus Isarhofen

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G.G. Frösner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Deinhardt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Mai 1986

Meiner Mutter

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. Gert Frösner, Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität, für die Überlassung des Themas und die wohlwollende Betreuung.

Fräulein M. Schall, Frau Dr. E. Franco und allen Assistentinnen des Hepatitislabors im Max von Pettenkofer-Institut für ihre Hilfsbereitschaft.

Herrn R. Hügl für die statistische Auswertung.

Frau Schmidt für die Anfertigung der Abbildungen.

Fräulein Nothhaft für die gewissenhafte Schreibarbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Hepatitis A - Theoretische Grundlagen	2
1.1.1 Morphologie	2
1.1.2 Physikalische und biochemische Eigenschaften	2
1.2 Pathogenese	7
1.2.1 Übertragungsmodus	7
1.2.2 Inkubationszeit	7
1.2.3 Wirtsantwort	8
1.3 Prophylaxe und Behandlung	9
1.4 Epidemiologie	9
1.5 Einführende Bemerkungen zur Thematik der Arbeit	13
2. Material und Methodik	13
2.1 Beschreibung des im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten Radioimmunassay zum Nachweis von Hepatitis-A-Antikörpern (anti-HAV)	13
2.1.1 Testprinzip	13
2.1.2 Beschichten von Polystyrenkugeln	14
2.1.3 Herstellung einer hochtitrigen anti-HAV-positiven Immunglobulin G-Fraktion (Ig G-Fraktion)	15
2.1.4 Präparation des markierten Antikörpers	16
2.1.5 Testdurchführung	17
2.1.6 Datenverarbeitung	20
2.2 Charakterisierung der untersuchten Blutspendegruppen	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Häufigkeit des anti-HAV in Bayern im Jahre 1983	24

	Seite
3.2 Vergleich der Hepatitis-A-Durchseuchung bei bayrischen Blutspendern in den Jahren 1977 und 1983	30
4. Diskussion	36
5. Zusammenfassung	44
6. Literaturverzeichnis	46

1. Einleitung

Die Virushepatitiden sind weltweit verbreitete Infektionskrankheiten (20, 34). In der Bundesrepublik bilden sie, abgesehen von den viralen Infektionen des Respirationstraktes, das größte Kontingent (28). Neben den seltenen bakteriell bedingten Entzündungen der Leber (Lues, Leptospirose) unterscheidet man vier Arten von Leberentzündungen, die durch Viren verursacht werden. Diese Infektionen können sowohl ikterisch, als auch anikterisch verlaufen. Als virale Erreger wurden bisher das Hepatitis-A-Virus (HAV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV) identifiziert. Das Delta-Virus, das ebenfalls Hepatitiden verursacht, ist ein defektes Virus, das zu seiner Vermehrung die Gegenwart des HBV benötigt. Noch nicht mit Sicherheit identifiziert werden konnten die Erreger der Hepatitis Non A-Non B.

Die Epidemiologie und klinische Symptomatik dieser vier Virushepatitiden unterscheiden sich wesentlich. Gemeinsam ist ihnen lediglich das Zielorgan, die Leber. Die Replikation findet bei allen vermutlich ausschließlich in der Leber statt. Neben diesen vier Virusarten sind auch andere Viren und Bakterien in der Lage Entzündungen der Leber hervorzurufen. Dies sind z. B. das Epstein-Barr-Virus, das Herpes simplex Virus und einige Arboviren. Diese Infektionen weisen jedoch meist zusätzliche und im Vordergrund stehende Symptome auf, sodaß die Hepatitis klinisch in den Hintergrund tritt (Begleithepatitis).

1.1 Hepatitis A - Theoretische Grundlagen

1.1.1 Morphologie

Feinstone und Mitarbeiter identifizierten das HAV als ein 27 - 28 nm großes Teilchen ohne Hülle (11). Sein Sedimentationskoeffizient beträgt 156 - 160 S. Die Dichte im Caesiumchlorid ist 1,33 - 1,34 g/ml (6, 51, 52, 56). Aus Tabelle I und II sind weitere Eigenschaften des HAV zu ersehen.

1.1.2 Physikalische und biochemische Eigenschaften

Das HAV ist äußerst resistent gegenüber Hitze, Säure und Desinfektionsmittel. Biochemische und physikalische Eigenschaften erlauben es, das HAV den Picornaviren zuzuordnen (Tabelle I und II).

Tabelle I: Die Eigenschaften des Hepatitis-A-Virus.

(entnommen aus "Textbook of Human Virology" S. 709 Table 24-1)

Virus:

Nackte, sphärische Teilchen; das Kapsid besteht vermutlich aus 32 kapsomeren welche den symmetrischen Anforderungen eines rhombischen Trioktaeders oder eines pentakischen Dodekaedrons entsprechen.

Durchmesser

27 - 28 nm

Sedimentationskoeffizient

156 - 160 S

Dichte in CsCl (g/ml)

dichte Partikel

1,38 - 1,44

ausgereiftes Virus

1,32 - 1,33

unreife Partikel

Proteine (daltons)*

VP₀

39 000+ 1 000

VP₁

30 000-33 000

30 000-33 000

VP₂

24 000-27 000

24 000-27 000

VP₃

21 000-23 000

21 000-23 000

VP₄

7 000-14 000

7 000-14 000

Nukleinsäure

RNA

Typ

Einzelstrang, linear

Konfiguration

32,5 S

Sedimentationskoeffizient +

Molekulargewicht

2,25 x 10⁶ $\frac{1}{2}$ - 2,8 x 10⁶ $\frac{1}{2}$

Anzahl der Nucleotide

8 000 - 8 100

Poly (adenosierte Säure)
Polarität
Übertragungsstrategie

40 - 80 Nukleotide
positiv
vermutlich monocistronisch

* Im vorbereitenden Experimenten wurde die strukturelle Anordnung dieser Polypeptide im Kapsid studiert, indem man ihre relative Empfänglichkeit für die Jodination ermittelte. Man schloß daraus, daß VP 1 und VP 3 teilweise exponiert sind. Andere Polypeptide wie VP 2 und VP 4 scheinen im Inneren lokalisiert zu sein.

+ Unter nichtdenaturierenden Bedingungen

+ Berechnet auf der Basis von nichtdenaturierenden Bedingungen

§ Aus der elektrophoretischen Beweglichkeit vollkommen denaturierter Moleküle.

Tabelle II: Die Stabilität des Hepatitis-A-Virus.

(entnommen aus "Textbook of Human Virology" S. 711 Table 24-2)

Säure	pH 3, Raumtemperatur	Stabil
Organische Lösungsmittel	Äther, Chloroform, Fluor	Stabil
Temperatur	-20°C oder -70°C über 6 Wochen	keine Verminderung der Infektiosität
	Raumtemperatur, 1 Woche	keine meßbare Minderung der Infektiosität
	Raumtemperatur, 8 Wochen	Infektiosität zerstört
	25°C über 30 Tage (in getrockneten Fäces)	Stabil
	56°C über 30 Minuten	keine Minderung der Infektiosität
	60°C über 4 Stunden	teilweise Inaktivierung
	60,6°C über 19 Minuten	teilweise Inaktivierung
	85°C über 1 Minute	vollständige Inaktivierung
	98°C über 1 Minute	vollständige Inaktivierung
Chlor	0,5 - 1,0 mg HOCl/l über 60 min	teilweise Inaktivierung
	1,5 - 2,5 mg HOCl/l über 30 min	vollständige Inaktivierung
Formalin	1 : 350, Raumtemp., 60 min	teilweise Inaktivierung
	1 : 4000, 37°C, 72 Stunden	Inaktivierung
	ungefähr 1 : 1000 (0,055% Formaldehyde)	nahezu inaktiviert
	37°C, 72 Stunden	
	ungefähr 1 : 100 (0,35% Formaldehyde), 72 Stunden	vollständige Inaktivierung

Perchloroessigsäure

1 % (v/v), Raumtemp. 1 Stunde
1 % (v/v), Raumtemp. 4 Stunden
2 % (v/v), Raumtemp. 1 Stunde
0,25 %, 5°C, 1 Stunde pH 7,2
2 mW/cm²/min

Betapropiolacton

UV Bestrahlung

nicht aktiviert (Kulturextrakt)
vollständige Inaktivierung
vollständige Inaktivierung
vollständige Inaktivierung
vollständige Inaktivierung

1.2 Pathogenese

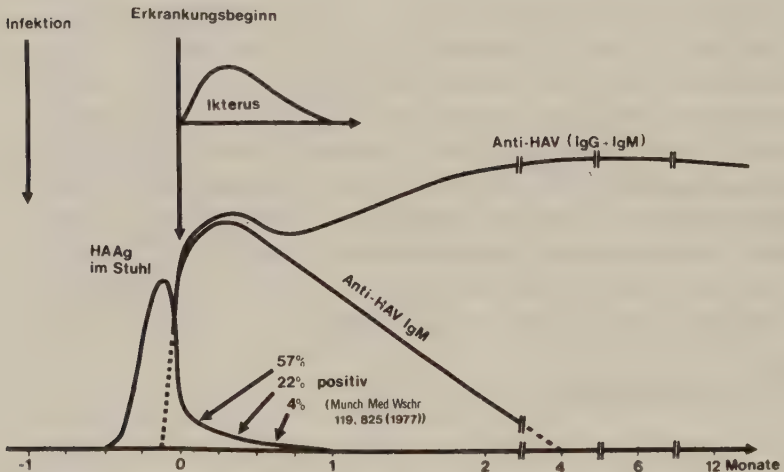
1.2.1 Übertragungsmodus

In erster Linie wird das HAV als fäkalorale Schmierinfektion übertragen (7, 46). Stuhluntersuchungen bestätigen frühere Experimente, die die Infektiosität in der späten Inkubationsphase und der frühen akuten Phase der Krankheit belegen. Übertragen wird die Krankheit vorallem auf Familienmitglieder oder Nachbarn und in Kindergärten, Schulen, Gefängnissen und anderen geschlossen Einrichtungen. Durch fäkal kontaminierte Nahrungsmittel kann die Hepatitis A ebenfalls übertragen werden, was zu explosionsartigen Epidemien führt (1, 4, 24, 33, 40, 41, 46, 47, 50, 62).

1.2.2 Inkubationszeit

Die Inkubationszeit schwankt zwischen 14 und 40 Tagen. Das erste Zeichen einer Infektion ist das Auftreten von Hepatitis-A-Antigen (HAAg) im Stuhl, was bis zu 10 Tagen vor Krankheitsbeginn festgestellt werden kann (8, 44) (siehe Abb. 1 S. 8).

Abbildung 1: Schema einer Hepatitis-A-Infektion



(entnommen aus "Textbook of Virology" S. 718 Table 24-5)

1.2.3 Wirtsantwort

Der Organismus reagiert auf die Infektion zunächst unspezifisch. Plötzlich ansteigendes Fieber über 38°C , Erschöpfung, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen und Bauchbeschwerden werden bei klinischen Erkrankungen häufig registriert. Das Verhältnis anikterischer zu ikterischer Erkrankung schwankt in verschiedenen Untersuchungen zwischen 12 zu 1 und 1 zu 3,5 (31).

Subklinische Verläufe sollen bei Kindern 10-mal häufiger als klinische Erkrankungen vorkommen (55). In der Regel ist der Krankheitsverlauf bei Kindern milder als bei Erwachsenen. Anstieg und Abfall des anti-HAV-Titers sind aus dem Schema der Abbildung 1 S. 8 ersichtlich (44). Nach überstandener Infektion ist der Patient lebenslang anti-HAV-positiv (15, 16, 29, 32).

1.3 Prophylaxe und Behandlung

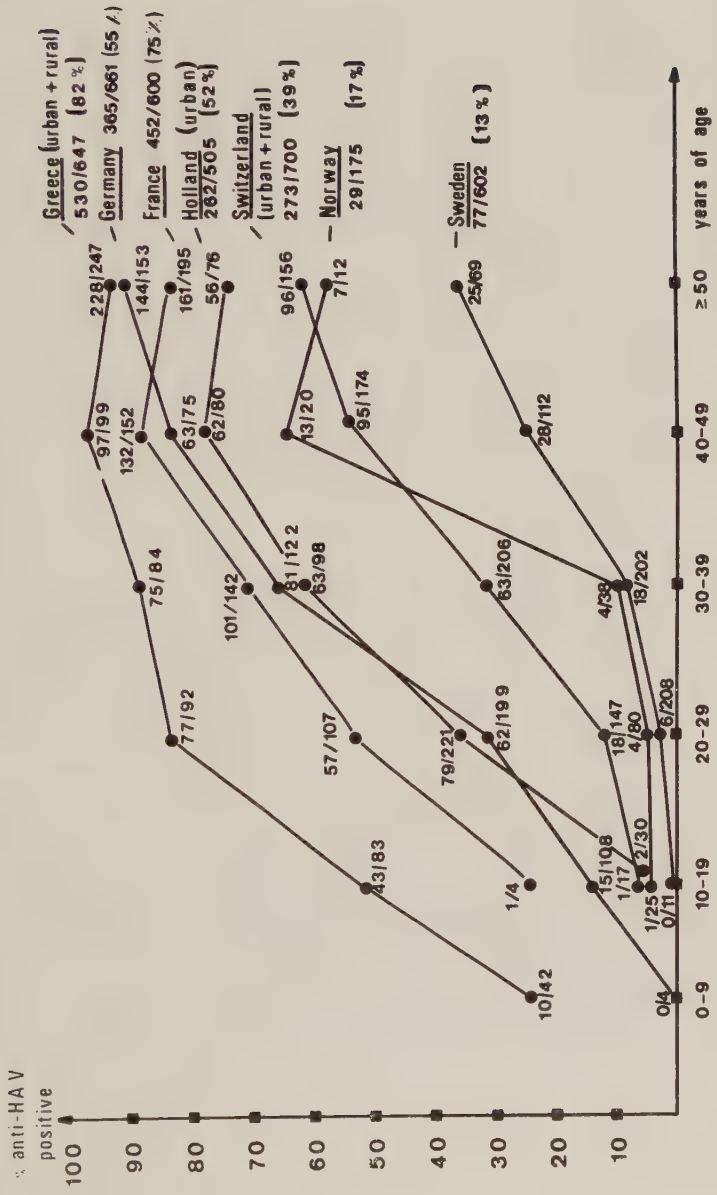
Aktiver Impfschutz gegen Hepatitis A ist bisher nicht möglich. Eine Lebendvakzine wird jedoch derzeit erprobt. Die passive Immunisierung ist nur sinnvoll in der frühen Inkubationsphase (bis etwa 10 Tage nach Infektion) oder vor einer Infektion mit HAV. Empfohlen wird sie anti-HAV-negativen Personen, die engen Kontakt zu an Hepatitis A-Erkrankten haben, oder sich auf Auslandsreisen in Endemiegebiete der Hepatitis A begeben. Es wird humanes Immunglobulin zur intramuskulären Applikation verwendet. Der Schutz hält für etwa 2 - 3 Monate an (22). Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Da eine Isolierung nur in Ausnahmefällen als notwendig erachtet wird (Kleinkinder, fäkal inkontinente Personen), müssen Patienten nicht unbedingt stationär behandelt werden.

1.4 Epidemiologie

Die Hepatitis A ist eine Infektionskrankheit, die weltweit verbreitet ist (34). Unter schlechten hygienischen Bedingungen (zum Beispiel Senegal) kann die Hepatitis A den Kinderkrankheiten zugeordnet werden. Ab dem 10. Lebensjahr weisen fast alle Personen Antikörper auf. Auch in fast allen anderen Ländern steigt die Häufigkeit der Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus mit zunehmenden Alter an. Im Auftreten von Epidemien kann die Krankheit eine zyklische Tendenz aufweisen. Erst nach Heranwachsen

einer genügenden Anzahl empfänglicher Personen bricht eine neue Epidemie aus. Im jahreszeitlichen Verlauf liegt der Gipfel der Infektionshäufigkeit in den Herbst- und Wintermonaten (21, 42). In den Entwicklungsländern Asiens, Afrikas und Amerikas infizieren sich nahezu 100% der Bevölkerung während ihrer Kindheit (56, 61). Die schlechten sozioökonomischen Bedingungen tragen wesentlich dazu bei. Dies zeigen auch die Studien, die in Amerika in verschiedenen Gesellschaftsschichten durchgeführt wurden. So wies zum Beispiel die Mittelklasse der amerikanischen Bevölkerung eine deutlich geringere Durchseuchung mit anti-HAV auf, als die armen Bewohner der Ghettos (9). Im Rahmen einer Untersuchung in 7 europäischen Ländern fiel besonders der Unterschied in der Häufigkeit von anti-HAV zwischen nord- und südeuropäischen Ländern auf (17). Betrachtet man die Altersgruppe der 30 - 39-jährigen Personen, so ergeben sich Extremwerte für Schweden mit nur 9% anti-HAV-positiven Personen und für Griechenland mit 89% anti-HAV-positiven Einwohnern. Szmuness (54) und Scheid (48) geben für die anti-HAV-Durchseuchung in Italien, Jugoslawien und Israel ähnlich hohe Werte an. In Deutschland lag die Durchseuchung dieser Altersgruppe bei 66%. Der Wert stammt aus einer Untersuchung, die Frösner und Mitarbeiter 1975 durchgeführt haben (17). Eine mathematische Analyse der Durchseuchungskurven europäischer Länder mit Hilfe eines katalytischen Modells (19, 49) zeigte, daß ein Rückgang der Hepatitis-A-Infektionen in der Bundesrepublik Deutschland nach dem 2. Weltkrieg einsetzte, der seinen Höhepunkt in den fünfziger Jahren erreichte (13, 49) (siehe Abbildung 2 S. 11).

Abbildung 2: Die anti-HAV-Durchseuchung in 7 europäischen Ländern.
(entnommen aus Frösner et al; Am. J. Epidemiol Vol. 110, Nr. 1 S. 65, 1979) (17)



Seren, die im Abstand von 10 Jahren (1967 und 1977) unter gleichen Bedingungen im Raum Hannover untersucht worden waren, zeigten in der Altersgruppe der 20 - 29-jährigen eine Abnahme der anti-HAV-positiven Personen von 51% auf 11 %. Ein Rückgang der Hepatitis A Häufigkeit wird hier besonders bei jungen Personen sehr deutlich. Weiss stellte 1977 im Rahmen seiner Promotionsarbeit an der Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität München in der Altersgruppe der 20 - 29-jährigen Personen eine Durchseuchung von 32,4% fest (60, 61). Die Durchseuchung der Altersgruppe von 30 - 39 Jahren lag bereits bei 61,6% (Differenz 29,2%). Dieses starke Absinken der anti-HAV-Häufigkeit bei jungen Menschen konnte nur durch eine verminderte Infektionshäufigkeit in den letzten Jahrzehnten erklärt werden. Beachtlich ist der Durchseuchungsgrad von bis zu 92% anti-HAV in den hohen Altersgruppen. Dagegen lag die Durchseuchung bei Kindern und Jugendlichen ($\leq$ 19 Jahre) nur bei 10% anti-HAV-positive Personen. Im Gegensatz zu früher wird die Hepatitis A heute offensichtlich kaum mehr im Kindesalter durchgemacht. Die Durchseuchung der bayrischen Personen lag in der Altersgruppe der 20 - 29-jährigen mit 32,4% über der der Personen aus dem Raum Hannover (untersucht 1975) mit 11%. Offensichtlich macht sich hier bereits innerhalb der Bundesrepublik der im europäischen Vergleich festgestellte Unterschied zwischen Nord und Süd bemerkbar. Als Folge der Abnahme von anti-HAV in der Bevölkerung wird die Gefahr eines Auftretens von Epidemien größer. Dabei erkrankten Erwachsene meist schwerer als Kinder (52). Bei Reisen in Endemiegebiete der Hepatitis A (Asien, Afrika, Mittel- und Südamerika) ist die Infektionsgefahr besonders groß.

1.5 Einführende Bemerkungen zur Thematik der Arbeit

In Deutschland zeichnete sich in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Abnahme der Häufigkeit von anti-HAV, vorallem in den jungen Altersgruppen ab. Dies ist wahrscheinlich durch eine starke Abnahme der Hepatitis-A-Infektionshäufigkeit in der Bevölkerung bedingt. Schenzle und Mitarbeiter konnten in Deutschland mit Hilfe mathematischer Modelle einen Rückgang der Hepatitis-A-Infektionshäufigkeit seit dem 2. Weltkrieg nachweisen (49). Frösner belegte den Rückgang durch Untersuchungen von Personen aus dem Raum Tübingen (17) und dem Raum Hannover (19, 59). Im Rahmen seiner Promotionsarbeit stellte Weiss 1977 an 1966 Personen aus dem bayrischen Raum ebenfalls einen Rückgang der anti-HAV-Häufigkeit fest. (60). Ob dieser Trend weiterhin anhält soll in der vorliegenden Arbeit geprüft werden.

2. Material und Methodik

2.1 Beschreibung des im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten Radioimmunassay zum Nachweis von Hepatitis-A-Antikörpern (anti-HAV).

2.1.1 Testprinzip

Zum Nachweis von anti-HAV wurde ein von Frösner und Mitarbeitern entwickelter Radioimmunassay angewendet (23). Ein nach diesem Prinzip arbeitender Test wird heute zum Beispiel von der Firma Abbott/North Chicago (USA) verkauft. Das Prinzip dieses Radioimmunassays besteht darin, daß radioaktiv markierte und nicht-markierte Antikörper um die Bindung an ein für sie spezifisches Antigen konkurrieren. Durch Begrenzung der Antigenmenge liegt neben dem Antigen-Antikörper-Komplex immer ein Überschuß an

freien Antikörpern vor. Bei dem Test wird eine definierte Menge eines radioaktiv markierten Antikörpers zugesetzt. Je mehr nicht-markierte Antikörper aus dem Testserum vorliegen, desto weniger wird von dem radioaktiv markierten Antikörper gebunden. Man spricht dann von Inhibition, d. h. die radioaktiv markierten Antikörper werden durch die nicht-markierten Antikörper daran gehindert, sich an das Antigen zu binden. Die Menge des an das Antigen gebundenen radioaktiven Antikörpers stellt ein direktes Maß für die Konzentration an Antikörper im Testserum dar (12, 23). Wegen seiner einfachen Durchführbarkeit wurde ein Festphasenradioimmunassay angewendet. Das Antigen, an das sich der Antikörper binden soll, ist bei Festphasenradioimmuntests an eine Kunststoffoberfläche gebunden (hier Polystyrenkugeln). Zur Auswertung des Tests mißt man einfach die an die Kugeln gebundene Radioaktivität mit Hilfe eines Gammacounters.

2.1.2 Beschichten von Polystyrenkugeln

Als Ausgangsmaterialien für einen radioimmunologischen Nachweis von anti-HAV waren Hepatitis-A-Antigen und Hepatitis-A-Antikörper enthaltende Materialien notwendig. Es handelte sich dabei um die HAV-positive Stuhlsuspension des Patienten MBB und das stark anti-HAV-positive Rekonvaleszentenserum MRU. Dieses Serum wies im Radioimmuntest einen Titer von 1 : 3000 auf. Als Verdünnungsmittel diente ein 0,1 molarer Carbonatpuffer mit pH = 9,2. Polystyrenkugeln der Firma Precision Plastic Ball Company, Chicago, Illinois, USA der Typenbezeichnung "Polystyren ball w., specular finish" mit 0,6 cm Durchmesser wurden wie folgt beschichtet. Die Polystyrenkugeln wurden zunächst für 12 Stunden bei Raumtemperatur (RT) in eine 1 : 1600 Verdünnung des Rekonvaleszentenserums des Hepatitis-A-Patienten

MRU eingebracht. Nach dem Auswaschen von nicht an die Kunststoffoberfläche absorbiertem Protein wurden die Kugeln für 12 Stunden bei RT in eine 2,5%ige Suspension des Stuhls MBB, die 1 : 10 mit Carbonatpuffer verdünnt war, eingelegt. Bei diesem Vorgehen wurde selektiv Hepatitis-A-Antigen aus der Stuhlsuspension an die Polystyrenkugeln gebunden. Als Haftpunkte dienten die bereits an die Kunststoffoberfläche angelagerten Antikörper aus dem Rekonvaleszentenserum MRU.

2.1.3 Herstellung einer hochtitrigen anti-HAV-positiven Immunglobulin G-Fraktion (Ig G-Fraktion)

Die Präparation der Ig G-Fraktion erfolgte durch Ammoniumsulfatpräzipitation und anschließende Zellulose-Gel-Ionenaustauschchromatographie (36). Verwendung fand ein 0,1 molarer Puffer (pH = 8,0), der sich aus KH_2PO_4 , KOH und einem Zusatz von 0,02%-igem NaN (= Natriumacid) zusammensetzte. Die im Folgenden verwendete affi-gel-blue-Säule stammte von der Firma Bio Rad Laboratories, 32 nd Griffin Ave., Richmond LA 94 804.

3 ml eines hochtitrigen Rekonvaleszentenserum GBM, wurden 1 : 2 in aqua dest. verdünnt. Dann wurde tropfenweise Ammoniumsulfatlösung bis zu einer Konzentration von 45% zugegeben. 12 Stunden wurde das Serum zur Bindung des Ig G an Ammoniumsulfat und der Bildung eines Praezipitates im Kühlschrank aufbewahrt. Dann wurde der Ansatz 20 Minuten lang bei 5000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Ammoniumsulfat-Ig G-Praezipitat zweimal mit 45%-iger Ammoniumsulfatlösung gewaschen. Das Ammoniumsulfat-Ig G-Praezipitat wurde dann in Puffer aufgelöst, sodaß sich eine Gesamtmenge von 3 ml ergab. Diese Suspension wurde in einen Dialyseschlauch eingefüllt, der für 12 Stunden bei RT in 4 Liter des Puffers eingehängt

wurde. Die 4 Liter Puffer wurden ausgetauscht und die Ig G-Fraktion nochmals 12 Stunden lang dialysiert. Die Dialyse diente der Reinigung des Immunglobulin G. Anschließend wurde das Dialysat 10 Minuten lang bei 10000 U/min zentrifugiert und der Überstand auf eine affi-gel-blue-Säule gegeben. Eluiert wurde das Ig G mit dem 0,1 molaren Puffer (pH = 8,0). Das Eluat wurde in 14 Fraktionen aufgefangen. Die anschließende Extinktionsmessung mit Licht der Wellenlänge 280 nm ergab einen Extinktionsgipfel in den Fraktionen 2 und 3, die die höchsten Mengen an Ig G aufwiesen. Diese Fraktionen wurden gepoolt und die Ig G-Konzentration berechnet. Es ergab sich ein Wert von 2 mg/ml.

2.1.4 Präparation des markierten Antikörpers

Die radioaktive Markierung des Ig G wurde mit Hilfe der Chloramin T-Methode nach Hunter und Greenwood (26) durchgeführt. Nicht proteingebundenes Jod 125 wurde durch Siebchromatographie mit einer PD 10 Entsalzersäule der Firma Pharmazia, Freiburg abgetrennt und entfernt. Bei der Präparation wurde wie folgt vorgegangen. 50 µl des Ig G wurden mit 75 µl konzentriertem Phosphatpuffer und radionaktiv markiertem Jod 125 (10 µl = 1 m Curie) versetzt. Dann wurde 30 mg Chloramin T (in 10 ml 1 : 10 verdünntem Phosphatpuffer aufgelöst) für 1 Minute bei Zimmertemperatur zugegeben. Die Bindungsreaktion wird dann durch Zugabe von 30 mg Natriumbisulfat (in 10 ml 1 : 10 verdünntem Phosphatpuffer aufgelöst) gestoppt. Das Ganze wird auf die Säule gegeben. In Fraktionen zu jeweils 16 Tropfen wird das Eluat in Plastikröhrchen aufgefangen. Aufgrund des relativ hohen Molekulargewichtes wandern die radioaktiv markierten Ig G-Antikörper am schnellsten durch die Säule, sodaß bereits in den Fraktionen 4 - 7 hohe Radioaktivitäts-

werte auftreten. Diese hochradioaktiven Ig G-Fractionen werden gepoolt und deren Radioaktivität bestimmt. Eine durch Verdünnen erzielte Aktivität von 100 000 cpm/200 µl wurde als ausreichend für eine zuverlässige Bestimmung von anti-HAV angesehen. Zur weitgehenden Verhinderung unspezifischer Bindungen wird dem radioaktiv markierten Antikörper fötales Kälberserum (FCS) im Überschuß zugegeben. So kann überwiegend nur anti-HAV radioimmunologisch wirksam werden.

2.1.5 Testdurchführung

Zur technischen Durchführung des anti-HAV-Radioimmunassay (RIA) wurden Kunststoffplatten verwendet, die von der Firma Abbott Laboratories vertrieben werden. In die Vertiefungen dieser Platten werden die mit Antigen beschichteten Polystyrenkugeln und 0,01 ml Testserum mit 0,2 ml Jod 125-markiertem Antikörper eingebracht. An Apparaturen wird eine Wascheinrichtung für die Kugeln (Pentawash-System mit Pumpe und Vakuum, Abbott Laboratories) und ein Gammacounter (Beckman, München) benötigt. An Kleinmaterialien müssen Reagenzgläser, Pipetten für 20, 50, 100, 200 und 400 Mikroliter, sowie physiologische Kochsalzlösung zur Verfügung stehen.

Der Ablauf des Tests ist im Folgenden dargestellt:

1. In jeweils 3 Vertiefungen der Kunststoffplatte werden 10 Mikroliter eines anti-HAV-negativen bzw. hochtitrig positiven Serums einpipettiert. Die Berechnung der Mittelwerte aus den 3 negativen Seren und den 3 positiven Seren ergab den Nullwert bzw. den 100%-Wert der Bindung von anti-HAV an die mit Antigen beschichteten Kunststoffkugeln.
2. Um den Test zu standardisieren (Prüfung der Testempfindlichkeit), wird eine Verdünnungsreihe mit einem anti-HAV-positiven Serum durchgeführt. Dazu benutzte man ein Serum des Paul-Ehrlich-Instituts in Frankfurt. Im Doppelansatz werden 10 µl des 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400

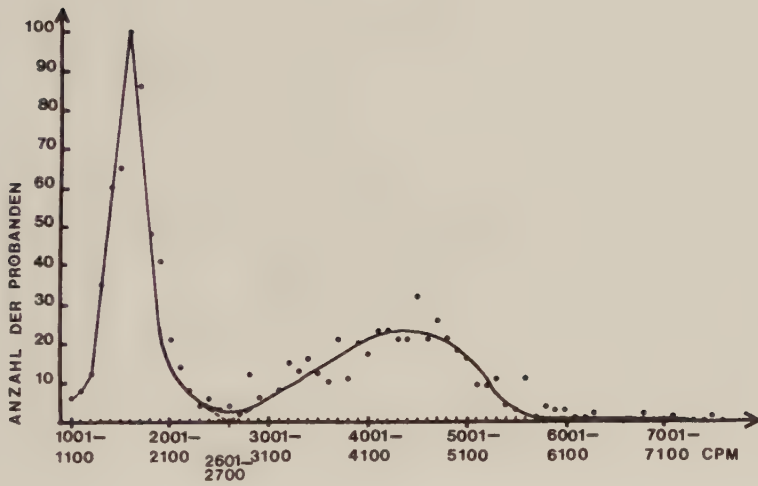
bis 1 : 51 600 verdünnten Referenzserums eingesetzt.

3. In weitere Vertiefungen werden jeweils 10 Mikroliter des unverdünnten Testseren eingegeben.

4. In die Vertiefungen der Kunststoff-Platte werden 200 µl des radioaktiv markierten Antikörpers einpipettiert. Nach Zugabe einer mit Hepatitis-A-Antigen beschichteten Polystyrenkugel wird dieser Ansatz bei abgedeckter Platte und Raumtemperatur 12 Stunden so belassen. Anschließend werden die Kugeln dreimal mit aqua dest. gewaschen und dabei alle nicht an das Antigen gebundenen radioaktiv markierten Antikörper entfernt. Die an die Kunststoffoberfläche gebundene Radioaktivität werden mit dem Gammacounter bestimmt.

5. Eine Bestimmung der Antikörper-Titer ist im Rahmen dieser Arbeit nicht nötig. Es wird lediglich der Umschlagpunkt (Cut-off) von positiven zu negativen Testergebnissen bestimmt. Nach Auswertung der 1000 Testergebnisse, werden die Radioaktivitätswerte in cpm in einem Diagramm auf der Abszisse, die Anzahl der Probanden auf der Ordinate aufgetragen (siehe Abbildung 3 S. 19). Es ergeben sich 2 Häufigkeitsgipfel in der Verteilung. Nach Extrapolation ergibt sich bei 2600 cpm der tiefste Punkt zwischen den beiden Häufigkeitsgipfeln. Dieser Wert wird als Cut-off festgelegt. Er stellt in der Verarbeitung der Daten das Kriterium für die Positivität bzw. Negativität der Probandenserum dar. Seren, die Count-Werte unter 2600 cpm aufweisen, werden als anti-HAV-positiv eingestuft.

Abbildung 3: Cut-off Bestimmung



2.1.6 Datenverarbeitung

Die Erfassung und Auswertung der Daten wurde am Leibniz Rechenzentrum der Bayrischen Akademie der Wissenschaften in München durchgeführt. Es wurde auf das Data Base Management System "SIR/DBMS", sowie das Statistikpaket SPSS zurückgegriffen. SIR/DBMS ist ein relationales Datenbanksystem, das besonders für die Verwaltung großer, statistischer Datenmengen mit komplexer Struktur konzipiert wurde. Für die vorliegende Arbeit wurden vorallem die Möglichkeiten der Prozedur "Table" genutzt. Mit diesem Verfahren können Tabellen erzeugt werden, der Layout weitestgehend vom Benutzer selbst bestimmt werden kann. Außerdem wurde die SIR/DBMS Routine "SPSS SAVE FILE" verwendet, die aus dem gesamten Datenbestand ein Subset von Variablen in eine SPSS-System-Datei überführt, der dann mit der SPSS-Prozedur CROSSTABS bearbeitet wurde (3, 43, 10).

Struktur der SIR/DBMS Datenbank

Die Variablen, die in diese Untersuchung eingegangen sind, wurden in einer logischen Informationseinheit (dem Record Type 1) zusammengefaßt und mit folgenden Variablen-namen versehen.

Variable	Bedeutung	Platznummer auf Lochkarte u. Computer
Nr. SEPP	Identifikationsnummer	1 - 4
BRKNUM	Personenkennziffer der BRK-Unterlagen	6 - 11
BIRTH	Geburtsjahr	13 - 14
SEX	Geschlecht	16
REGION	städtisch vs. ländlich *	18
DONOR	Erstspender vs. Wiederspender	20
HEPATA	Hepatitis-A-Antikörper- positiv vs. negativ	22

* Anmerkung: Regionen mit Postleitzahlen, bei denen zumindest die Hunderter- und Zehnerstelle von der Ziffer Null eingenommen werden, gelten als städtisch.

Codierung der Datenbank

SEX	0	männlich
	1	weiblich
REGION	0	städtisch
	1	ländlich
DONOR	0	Erstspender
	1	Wiederspender
HEPATA	0	positiv
	1	negativ

Anmerkung: Die statistische Bearbeitung erfolgte mit dem χ^2 -Test. Als Signifikanzgrenze wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % festgesetzt.

2.2 Charakterisierung der untersuchten Blutspendegruppen

Die Verwendung von Blutspenden als repräsentativer Querschnitt der Gesamtbevölkerung wird unter anderem durch eine Studie gerechtfertigt, die Frösner und Mitarbeiter 1976 angefertigt haben (18). Die Studie ergab, daß bei 750 Unfallpatienten, die eine der Tübinger Wohnbevölkerung ähnliche Alters- und Sozialstruktur aufwiesen, die anti-HBs-Häufigkeit sich nur geringfügig von der bei 1573 Blutspendern aus Baden-Württemberg gefundenen Durchseuchung unterschied. Die durch indirekte Hämagglutination nachgewiesene Häufigkeit von anti-HBs betrug bei Unfallpatienten 9% bei Blutspendern 8%. Wobei der geringere Wert bei Blutspendern durch eine negative Hepatitisannamnese erklärt werden kann. Da die Durchseuchung der Blutspender nahezu mit der Häufigkeit von anti-HBs bei der Wohnbevölkerung übereinstimmt, erscheint es als gerechtfertigt die Blutspender als Vergleichskollektiv bei epidemiologischen Untersuchungen heranzuziehen. Für die vorliegende Arbeit wurden im Oktober 1983 beim Blutspendedienst des Bayrischen Roten Kreuzes in München 1000 Blutseren von freiwilligen Blutspendern gesammelt. Die Spender stammten aus den Gebieten um Augsburg, Bamberg, Eltmann, Landshut, Mindelheim, Monheim und Rain am Lech. Bis zu ihrer Untersuchung auf anti-HAV mit Hilfe eines Festphasenradioimmunassay wurden die Seren bei -20°C eingefroren. Es wird in dieser Arbeit hauptsächlich Bezug genommen auf Ergebnisse, die Weiss im Rahmen seiner Promotionsarbeit (60, 61) 1977 ermittelte. Unter ähnlichen Bedingungen wie in der vorliegenden Arbeit, hatte er 1966 Seren bei bayerischen Blutspendediensten gesammelt und mit demselben Festphasenradioimmunassay auf anti-HAV untersucht. Die Seren stammten aus den Gebieten Oberbayern, Franken und Regensburg-Stadt.

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeit des anti-HAV in Bayern im Jahre 1983

Es wurden 1000 in Bayern lebende Blutspender untersucht. Davon wiesen 596 anti-HAV auf. Das entspricht einer Durchseuchungsrate von 59,6 %. Von 84 Personen, die im Jahre 1983 zum ersten Mal Blut spendeten, waren 32 anti-HAV-positiv. Die Durchseuchung liegt bei 38 %.

(Siehe Tabelle 1)

Tabelle 1: Häufigkeit von anti-HAV bei Erst- und Wiederspendern

	Erstspender	Wiederspender	Differenz
Gesamtzahl der Spender	84	916	
Absol. Zahl d. anti-HAV pos. Spender	32	564	
Prozentzahl d. positiven Spender	38,1	61,6	23,5

Im Vergleich der anti-HAV-Häufigkeit bei Erst- und Wiederspendern liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor.

$$(\chi^2 = 18,6 ; P < 0,00050)$$

Unter den 916 Personen, die bereits mehrfach Blut gespendet hatten, fand man 564 anti-HAV-positive Personen. Die Durchseuchung liegt bei 61,6 %. Der Unterschied von 23,6 % in der Durchseuchung mit anti-HAV bei Erst- und Wiederspendern ist statistisch signifikant ($\chi^2 = 18,6$; $p < 0,0050$). Das Durchschnittsalter der Wiederspender, das mit 39 Jahren sehr viel höher liegt als das der Erstspender mit 28,5 Jahren stellt den Aussagewert des statistisch signifikanten Unterschieds der Durchseuchungsraten jedoch in Frage. Der Vergleich einzelner Altersgruppen von Erst- und Wiederspendern erbringt keine sinnvollen Ergebnisse, da hierfür die Spenderzahl bei den Erstspendern zu gering ist. Es wurden 618 Männer und 382 Frauen untersucht. Bei den Männern waren 386 anti-HAV-positiv, ein Anteil von 62,5 %. Bei den Frauen waren 210 Personen anti-HAV-positiv. Das sind 55,0 % der Frauen. (Siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: Häufigkeit von anti-HAV bei Männern und Frauen

	Männer	Frauen	Differenz
Gesamtzahl der Spender	618	382	
Absol. Zahl d. anti-HAV pos. Spender	386	210	
Prozentzahl d. positiven Spender	62,5	55,0	7,5

Im Vergleich der anti-HAV-Häufigkeit bei Männern und Frauen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. ($\chi^2 = 5,187$; $p < 0,0125$)

Demnach weisen 7,5 % weniger Frauen anti-HAV auf. Der Unterschied der Durchseuchungsraten von Männern und Frauen ist statistisch schwach signifikant.

($\chi^2 = 5,2$; $p < 0,01$)

Das Durchschnittsalter der Männer liegt mit 38,7 Jahren etwas höher als das der Frauen mit 37 Jahren. Die höhere Durchseuchung bei den Männern könnte auf diesen Altersunterschied zurückzuführen sein. Dafür spricht auch, daß im Vergleich einzelner Altersgruppen sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Häufigkeit von anti-HAV bei Männern und Frauen feststellen läßt.

(Siehe Tabelle 3 S. 27)

Von 1000 untersuchten Personen lebten 354 in städtischen Regionen. 646 Personen lebten auf dem Land. Von den Stadtbewohnern waren 242 anti-HAV-positiv. Das entspricht einer Durchseuchung von 68,4 %. Auf dem Land wurde bei 354 Personen anti-HAV festgestellt. Die Durchseuchung liegt demnach bei 54,8 %. (Siehe Tabelle 4 S. 28)

Der Unterschied der Durchseuchungsraten in der Stadt und auf dem Land ist statistisch signifikant ($\chi^2 = 16,9$; $p < 0,00050$). Das Durchschnittsalter der Spender liegt in der Stadt bei 40 Jahren, auf dem Land bei 36 Jahren. Vergleicht man einzelne Altersgruppen in der Stadt und auf dem Land, so ergeben sich in keiner der Altersgruppen statistisch signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 5 S. 29).

Tabelle 3: Häufigkeit des anti-HAV in Abhängigkeit vom Alter und vom Geschlecht

Alter i. Jahren	Männer		Frauen		Diff. %
	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	
≤ 19	4/21	19,0	3/27	11,1	7,9
20 - 29	51/68	30,4	32/126	25,4	5,0
30 - 39	58/112	51,8	30/55	54,5	-2,7
40 - 49	154/181	85,0	66/85	77,6	7,4
≥ 50	119/136	87,5	79/89	88,8	-1,3

Tabelle 4: Häufigkeit des anti-HAV in der Stadt und auf dem Land

	Stadt	Land	Differenz
Gesamtzahl der Spender	354	646	
Absol. Zahl d. anti-HAV pos. Spender	242	354	
Prozentzahl d. positiven Spender	68,4	54,8	13,6

Im Vergleich der anti-HAV-Häufigkeit in der Stadt und auf dem Land liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. ($\chi^2 = 16,9$; $p < 0,00050$)

Tabelle 5: Häufigkeit des anti-HAV in Abhängigkeit vom Alter und dem Wohngebiet (Stadt/Land)

Alter i. Jahren	Stadt		Land		Diff. %
	Zahl pos./ Ges. Zahl	%	Zahl pos./ Ges. Zahl	%	
≤ 19	4/10	40	3/38	7,9	zu geringe Anzahl
20 - 29	21/66	31,8	62/228	27,2	4,6
30 - 39	31/58	53,4	57/109	52,3	1,1
40 - 49	94/118	79,7	126/148	85,1	-5,6
≥ 50	92/102	98,0	106/123	86,2	11,8

3.2 Vergleich der Hepatitis-A-Durchseuchung bei bayrischen Blutspendern in den Jahren 1977 und 1983

Herr Weiss konnte 1977 bei 1966 Blutspendern 976-mal anti-HAV nachweisen. Die Durchseuchung lag bei 49,6%. In der vorliegenden Arbeit wurde bei 1000 bayrischen Blutspendern 596-mal anti-HAV festgestellt. Die Durchseuchung liegt bei 59,6% der Bevölkerung. Demnach hat die mittlere Hepatitis-A-Durchseuchung in 6 Jahren um 10% zugenommen. (Siehe Tabelle 6 S. 32). 1983 lagen signifikant häufiger Antikörper gegen HAV vor als noch 1977 ($\chi^2 = 17,749$; $p < 0,00050$). Der Trend zu beständiger Abnahme der Infektionsrate von Hepatitis A in der Bundesrepublik Deutschland scheint sich nicht fortzusetzen. Vergleicht man die Durchseuchung der weiblichen Personen von 1977 und 1983 so ist in allen Altersgruppen ein Rückgang der Durchseuchung zu verzeichnen. Statistisch signifikant ist der Unterschied allerdings nur bei den 40 - 49-jährigen Frauen ($\chi^2 = 4,44$, $p < 0,050$), die bereits 1977 in der Gruppe der damals 30 - 39-jährigen Frauen einen relativ geringen Durchseuchungsgrad aufwiesen (siehe Tabelle 7 S. 32). Diese Kohorte war in der Vergangenheit möglicherweise nicht so stark anti-HAV exponiert wie andere Altersgruppen. Bei den Männern tritt ein statistisch signifikanter Unterschied in der Altersgruppe der 30 - 39-jährigen auf. Es besteht ein Rückgang der anti-HAV-Häufigkeit um 16,1% (siehe Tabelle 8 S. 33). ($\chi^2 = 4,69$, $p < 0,050$) Im Vergleich der Stadt mit der Landbevölkerung sind folgende Tendenzen festzustellen. Gegenüber 1977 tritt in den Städten im Jahre 1983 bei jüngeren Personen (≤ 29 Jahre) eine leichte Zunahme der Durchseuchung auf. Der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant. ($\chi^2 (\leq 19) + \chi^2 (20 - 29) = 2,95 + 0,278 = 3,228$; $p < 0,10$)

Im Gegensatz dazu steht die Abnahme der Durchseuchung bei den älteren Personen (30 - 49 Jahre). Addiert man die χ^2 -Werte der Altersgruppe 30 - 39-jähriger und 40 - 49-jähriger Personen, so ergibt sich ein Wert von 6,721 ($p < 0,010$) d. h. der Unterschied ist statistisch signifikant (siehe Tabelle 9 S. 33). Auf dem Land ist in allen Altersgruppen mit Ausnahme der 40 - 49-jährigen Personen ein leichter Rückgang der Hepatitis-A-Durchseuchung zu verzeichnen. Im Vergleich mit 1977 lagen jedoch in keiner der Altersgruppen von 1983 signifikant weniger Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus vor (siehe Tabelle 10 S. 34). Vergleicht man die Durchseuchungsraten der Wiederspender in den Jahren 1977 und 1983 (siehe Tabelle 11 S. 34), so stellt man einen mäßigen Rückgang der Durchseuchung in allen Altersgruppen fest. Statistisch signifikant ist der Unterschied allerdings nur bei den älteren Personen (30 - 49 Jahre).

$$\chi^2 = \chi^2 (30 - 39) + \chi^2 (40 - 49) = 3,426 + 0,620 = 4,046;$$
$$p < 0,050$$

Bei jüngeren Menschen kommen Anti-Körper gegen HAV nicht signifikant seltener vor als 1977. Dieser Trend zeigt sich auch in Untergruppen der untersuchten Blutspenderpopulation. Aufgrund der geringen Spenderzahl bei Erstspendern erscheint ein Vergleich mit den Durchseuchungsraten von 1977 nicht sinnvoll (siehe Tabelle 12 S. 35). Im Vergleich der Jahre 1977 und 1983 ergaben sich für einzelne Altersgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 13 S. 35). Die Differenz der Gesamtgruppen dürfte vor allem auf eine übermäßig besetzte höhere Altersgruppe in der Untersuchung 1983 bedingt sein.

Tabelle 6: Häufigkeit von Anti-HAV in den Jahren 1977 und 1983

Jahr der Untersuchung	Anzahl der Spender	Absolute Zahl der anti-HAV-positiven Spender	Prozentzahl
1977	1966	976	49,6
1983	1000	596	59,6
Differenz			+10

Tabelle 7: Häufigkeit des anti-HAV bei Frauen im Vergleich der Jahre 1977 und 1983

Alter in Jahren	anti-HAV-positive Frauen				
	1977		1983		Diff. %
	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	
≤ 19	20/171	11,7	3/27	11,1	-0,6
20 - 29	81/272	29,8	32/126	25,4	-4,4
30 - 39	108/187	57,8	30/55	54,5	-3,3
40 - 49	95/108	87,8	66/85	77,6	-10,2
≥ 50	67/73	91,8	79/89	88,8	-3,0

Altersgruppe 40 - 49 Jahre: $\chi^2 = 4,44$; $p < 0,050$

Tabelle 8: Häufigkeit des anti-HAV bei Männern im Vergleich der Jahre 1977 und 1983

Alter in Jahren	anti-HAV-positive Männer				
	1977		1983		Diff. %
	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	
≤ 19	25/193	12,9	4/21	19,0	+6,1
20 - 29	124/361	34,3	51/168	30,4	-3,9
30 - 39	183/285	64,2	58/112	51,8	-12,4
40 - 49	181/215	84,2	154/181	85,0	+0,8
≥ 50	88/96	91,5	119/136	87,5	-4,0

Altersgruppe 30 - 39 Jahre: $\chi^2 = 4,69$; $p < 0,050$

Tabelle 9: Häufigkeit des anti-HAV bei der Stadtbevölkerung in den Jahren 1977 und 1983

Alter in Jahren	anti-HAV-positive Stadtbevölkerung				
	1977		1983		Diff. %
	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	
≤ 19	5/26	19,0	4/10	40,0	+21
20 - 29	31/106	29,0	21/66	31,8	+2,8
30 - 39	71/102	70,0	31/58	53,4	-16,6
40 - 49	67/74	91,0	94/118	79,7	-10,3
≥ 50	51/54	94,0	92/102	98,0	+4,0

Altersgruppe 30 - 39 Jahre: $\chi^2 = 3,508$, $p < 0,10$

Altersgruppe 40 - 49 Jahre: $\chi^2 = 3,213$, $p < 0,10$

χ^2 (30 - 39) + χ^2 (40 - 49) = 6,721; $p < 0,010$

Tabelle 10: Häufigkeit des anti-HAV bei der Landbevölkerung
in den Jahren 1977 und 1983

Alter in Jahren	anti-HAV-positive Landbevölkerung				
	1977				Diff. %
	1983				
	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	
≤ 19	40/338	12,0	3/38	7,9	-4,1
20 - 29	174/527	33,0	62/228	27,2	-5,8
30 - 39	220/370	59,0	57/109	52,3	-6,7
40 - 49	215/256	84,0	126/148	85,1	+1,1
≥ 50	102/113	90,0	106/123	86,2	-3,8

Tabelle 11: Häufigkeit des anti-HAV bei Wiederspendern
in den Jahren 1977 und 1983

Alter in Jahren	anti-HAV-positive Wiederspender				
	1977				Diff. %
	1983				
	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	
≤ 19	7/52	13,5	3/24	12,5	-1,0
20 - 29	76/216	32,4	75/259	29,0	-3,4
30 - 39	173/282	61,3	84/162	51,9	-9,4
40 - 49	177/207	85,5	210/255	82,4	-3,1
≥ 50	106/166	91,4	192/216	88,9	-2,5

Altersgruppe 30 - 39 Jahre: $\chi^2 = 3,426$; $p < 0,10$

Altersgruppe 40 - 49 Jahre: $\chi^2 = 0,620$; $p < 0,50$

$\chi^2 (30 - 39) + \chi^2 (40 - 49) = 3,426 + 0,620 = 4,046$; $p < 0,050$

Tabelle 12: Häufigkeit des anti-HAV bei Erstspendern in den Jahren 1977 und 1983

Alter in Jahren	anti-HAV-positive Erstspender				
	1977		1983		Diff. %
	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	
≤ 19	38/312	12,2	4/24	16,7	Für Ver- gleich Spender- zahl 1983 zu gering
20 - 29	135/417	32,4	8/35	22,9	
30 - 39	118/190	62,1	4/5	80,0	
40 - 49	105/125	85,4	10/11	90,9	
≥ 50	47/51	92,2	6/9	66,6	

Tabelle 13: Häufigkeit des anti-HAV in Abhängigkeit vom Alter in den Jahren 1977 und 1983 in Bayern

Alter in Jahren	anti-HAV-positive Personen in Bayern				
	1977		1983		Diff. %
	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	
≤ 19	45/364	12,4	7/48	14,6	+2,2
20 - 29	205/633	32,4	83/294	28,2	-4,2
30 - 39	291/472	61,6	88/167	52,7	-8,9
40 - 49	282/330	85,4	220/266	82,7	-2,7
≥ 50	153/167	91,6	198/225	88,0	-3,6

Altersgruppe 20 - 29 Jahre: $\chi^2 = 1,43$; $p < 0,30$

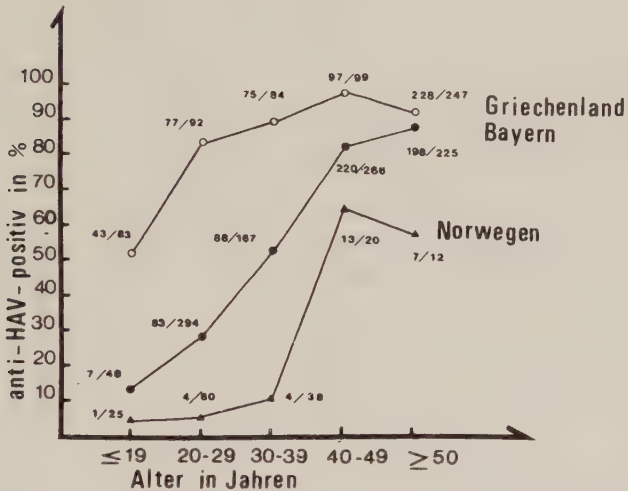
Altersgruppe 30 - 39 Jahre: $\chi^2 = 3,739$; $p < 0,10$

$\chi^2 (20 - 29) + \chi^2 (30 - 39) = 1,43 + 3,739 = 5,169$; $p < 0,025$

4. Diskussion

Die Infektionskrankheit Hepatitis A ist weltweit verbreitet (54). Die Höhe der Durchseuchung mit anti-HAV ist allerdings in den einzelnen Ländern unterschiedlich. Sehr hohe Durchseuchungsraten findet man in außereuropäischen Ländern wie z. B. in Afrika (76% anti-HAV im Senegal) (54), Nahost (95% anti-HAV in Israel) (54), Fernost (89% anti-HAV in Taiwan) (54) und in Mittel- und Südamerika (72% anti-HAV in Costa Rica) (57). Aber auch in süd- und südost-europäischen Ländern tritt sehr hohe anti-HAV-Durchseuchung auf. So liegt z. B. die anti-HAV-Häufigkeit in Jugoslawien bei 97% (54), in Griechenland bei 82% und in Frankreich bei 75% (17, 39). Besonders niedrig ist die Durchseuchung mit anti-HAV in den skandinavischen Ländern. Die Angaben schwanken zwischen 13% und 37% anti-HAV (15, 17, 27, 14). Eine mittlere Häufigkeit von anti-HAV weisen die USA (45 % anti-HAV) (53) und Deutschland (55% anti-HAV) (15,17) auf. 1977 lag die mittlere Häufigkeit von anti-HAV in Bayern bei 49,6% (60). Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit 1983 untersuchten Seren wiesen eine Durchseuchung von 59,6% auf. Die Zunahme der mittleren Durchseuchung mit anti-HAV um 10% läßt einen Anstieg der Infektionshäufigkeit in den letzten Jahren vermuten, der im folgenden noch diskutiert wird. In den Ländern mit mittlerer und niedriger Durchseuchung ist die Häufigkeit von anti-HAV bei jüngeren Personen sehr gering. Sie steigt jedoch mit zunehmendem Alter an und erreicht relativ hohe Werte. Im europäischen Vergleich liegt die anti-HAV-Durchseuchung in Bayern bei den unter 49 Jahre alten Personen, wie schon 1977 (60), weit unter der anti-HAV-Häufigkeit in Mittelmeerländern (Griechenland, Italien, Jugoslawien). In skandinavischen Ländern (Norwegen, Schweden) kommt das anti-HAV in diesem Alter noch sehr viel seltener vor. (Siehe Abb. 4 S. 37)

Abbildung 4: Die anti-HAV-Durchseuchung Bayerns 1983 im Vergleich mit Griechenland und Norwegen



In der Bundesrepublik Deutschland ist ein häufigeres Vorkommen von anti-HAV im süddeutschen Raum (Baden-Württemberg, Bayern) festgestellt worden (17). Bei Personen aus dem Raum Tübingen lagen bis zum 39. Lebensjahr signifikant häufiger anti-HAV vor, als bei Personen aus dem Raum Hannover (19, 59). Im Rahmen seiner Doktorarbeit (60) stellte Weiss 1977 auch in Bayern bei den unter 39-jährigen Personen signifikant häufiger Antikörper gegen HAV fest, als dies im Raum Hannover der Fall war. Heute sind signifikante Unterschiede zwischen den anti-HAV-Häufigkeiten in Bayern und im Raum Hannover nur mehr bei den Personen, die unter 29 Jahre alt sind, festzustellen (siehe Tabelle 14 S. 38). Die Unterschiede sind zudem schwächer signifikant (siehe Tabelle 15 S. 38).

Tabelle 14: Häufigkeit von anti-HAV in Bayern 1983 und im Raum Hannover 1977

Alter in Jahren	anti-HAV-positive Personen				
	in Bayern 1983		in Hannover 1977		Diff. %
	Zahl pos./ Ges. Zahl	%	Zahl pos./ Ges.Zahl	%	
≤ 19	7/48	14,6	11/267	4,1	+10,5
20 - 29	83/294	28,2	6/56	10,7	+17,5
30 - 39	88/167	52,7	24/52	46,1	+ 6,6
40 - 49	220/266	82,7	7/9	77,8	+ 4,9
≥ 50	198/225	88,0	27/30	90,0	- 2,0

Tabelle 15: Signifikanzen 1977 und 1983

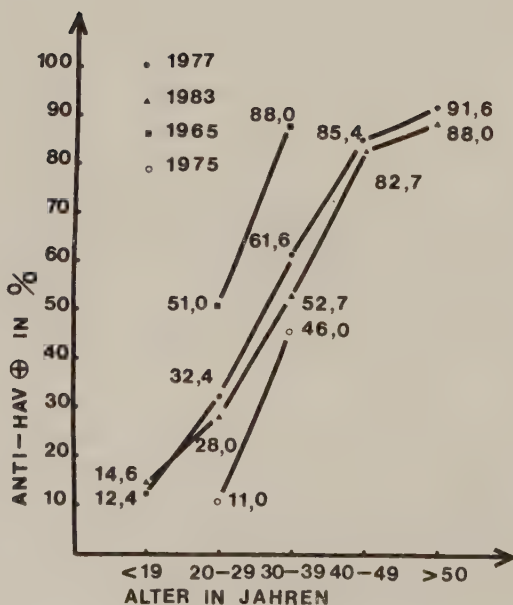
Alter in Jahren	1977	1983
≤ 19	p < 0,001	p < 0,025
20 - 29	p < 0,005	p < 0,010
30 - 39	p < 0,05	p < 0,60

Die Durchseuchungsrate in Bayern hat sich demnach derjenigen aus dem Raum Hannover von 1977 angenähert. In den letzten Jahrzehnten hat sich ein deutlicher Rückgang der Hepatitis A-Infektionen abgezeichnet. Schenzle und Mitarbeiter wiesen mit Hilfe eines katalytischen Modells (49, 19)

nach, daß dieser Trend zur Abnahme der Hepatitis-A-Infektionen in Holland, in der Schweiz und in Deutschland nach dem 2. Weltkrieg einsetzte und in den fünfziger Jahren seinen Höhpunkt erreichte (49, 13). Die epidemiologischen Auswirkungen dieser Abnahme an Infektionen mit Hepatitis-A-Virus zeigten sich u. a. in einer Untersuchung von Frösner et al (19). In 10 Jahren hatte die anti-HAV-Häufigkeit bei 20 - 29-jährigen Personen aus dem Raum Hannover von 51% auf 11% abgenommen. Ähnlich stellte sich die Situation in skandinavischen Ländern dar, wo von den 20 - 29-jährigen Schweden nur noch 3% anti-HAV aufwiesen (27). Dieser drastische Rückgang der anti-HAV-Häufigkeit in verschiedenen Bevölkerungen wurde auf verbesserte Lebensbedingungen zurückgeführt. Daß sozioökonomische Faktoren das Alter bestimmen, in dem die Hepatitis-A-Infektion auftritt, wurde in verschiedenen Untersuchungen gezeigt (9, 54). Demnach kann die Hepatitis A unter schlechten Lebensbedingungen als Kinderkrankheit angesehen werden. Unter besseren Lebensbedingungen tritt sie zunehmend im Erwachsenenalter auf. So traten z. B. in den USA bereits in den Jahren von 1966 - 1970 die meisten Hepatitis-A-Infektionen erst bei 15 - 24-jährigen Personen auf (21). Die DFG-Studie "Akute Virushepatitis" zeigte in der Analyse der zwischen 1972 - 1978 aufgetretenen Hepatitis-A-Infektionen, daß sich die meisten Deutschen erst im Alter von 20 - 29 Jahren mit Hepatitis-A-Virus infizierten. Nach dem 40. Lebensjahr traten kaum mehr Infektionen auf (14). Auffallend ist in dieser Hinsicht, daß 1977 in Bayern bei 20 - 29-jährigen Personen eine anti-HAV-Durchseuchung von nur 32,4% festgestellt wurde. Wohingegen die Durchseuchung der 30 - 39-jährigen Personen bei 61,6% lag (= 29,2%) (60). Dieser große Unterschied konnte als Indiz dafür gewertet werden, daß sich weniger Menschen bis zu ihrem 29. Lebensjahr infiziert hatten, als dies noch vor 10 Jahren der Fall war. Ein weiterer Grund für

die Annahme, daß die anti-HAV-Häufigkeit zurückgeht, war der steile Anstieg (bis zu 92%) in den hohen Altersgruppen (≥ 50 Jahre) im Vergleich zur geringen Durchseuchung im Kindes- und Jugendalter (≤ 19 Jahre) (bis 10% anti-HAV positiv). Im Vergleich der Jahre 1965 und 1975 hatte sich bei den 20 - 29-jährigen ($p < 0,005$) und 30 - 39-jährigen ($p < 0,01$) Personen eine statistisch signifikante Abnahme der anti-HAV-Häufigkeit bei den später gesammelten Serien feststellen lassen (19) (siehe Abb. 5). Dies entsprach der damals aktuellen Infektionsrate (19).

Abbildung 5: Häufigkeit des anti-HAV in Abhängigkeit vom Alter in den Jahren 1965, 1975, 1977 und 1983.



Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ergaben sich für verschiedene Altersgruppen folgende Daten (siehe Tabelle 13 S. 35). Ein signifikanter weiterer Rückgang der anti-HAV-Durchseuchung ist in keiner der Altersgruppen aufgetreten. Lediglich in der kombinierten Altersgruppe der 20 - 39-jährigen Personen ist im Vergleich zu den Durchseuchungsraten von 1977 ein statistisch signifikanter Rückgang von anti-HAV festzustellen. Bei der 1977 errechneten Infektionsrate von 5 Erkrankungen bei 1000 Personen pro Jahr (19) müßte die Abnahme der anti-HAV-Häufigkeit in 6 Jahren jedoch höher sein. Gegen eine Abnahme der anti-HAV-Häufigkeit spricht auch, daß die Durchseuchung bei unter 19-jährigen Personen leicht zugenommen hat. (1977: 12,4% ; 1983: 14,6%)

Wahrscheinlich ist der auftretende Unterschied in der Durchseuchung in der Stadt und auf dem Land zumindest teilweise auf den Altersunterschied der beiden Blutspendergruppen zurückzuführen. Gliedert man die Stadt- bzw. Landbevölkerung in einzelne Altersgruppen auf, so stellt man fest, daß sich in keiner der Altersgruppen statistisch signifikante Unterschiede ergeben. Auch die Addition der χ^2 -Werte ergibt keine statistisch signifikante Unterschiede. Die Durchseuchung mit anti-HAV steigt mit zunehmendem Alter in beiden Bevölkerungsgruppen kontinuierlich an (siehe Tabelle 5 S. 29). Die in der vorliegenden Arbeit festgestellte höhere Durchseuchung der Stadtbevölkerung steht im Gegensatz zu Untersuchungen, die in Griechenland, der Schweiz und in Österreich durchgeführt wurden (17, 25). Dort war eine höhere Durchseuchung der Landbevölkerung festgestellt worden. Eine höhere anti-HAV-Häufigkeit in den Städten könnte auf zunehmenden Drogenmißbrauch, ein Anwachsen der Zahl der Homosexuellen in städtischen Regionen und vorallem auf häufigeres Reisen in südliche Endemiegebiete der Hepatitis A zurückzuführen sein (5, 30, 37).

Eine Repräsentativumfrage, die vom B.A.T. Freizeit-Forschungsinstitut durchgeführt wurde, ergab, daß sich im Reisejahr 1983 53% der Bundesbürger über 14 Jahre (= 25,7 Millionen Menschen) keine längere Urlaubsreise von mindestens zwei Wochen Dauer mehr leisten konnten (38). Die ökonomische Entwicklung hat wesentlich dazu beigetragen. Zu den Verzichtern auf eine längere Urlaubsreise gehörten 66% der Rentner und Pensionäre, 70% der Arbeitslosen und 75% der Bevölkerung auf dem Lande (in Orten unter 5000 Einwohner). Da die ökonomische Situation schon seit Jahren angespannt ist, ist zu vermuten, daß das Reiseverhalten im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Arbeit ähnlich war. Der Verzicht der Landbevölkerung auf längere Urlaubsreisen, verbunden mit weniger Aufenthalt in Endemiegebieten der Hepatitis A trägt wahrscheinlich zur geringeren Durchseuchung mit anti-HAV auf dem Land bei. Die im Ergebnisteil angesprochene geringe Durchseuchung der 40 - 49-jährigen Frauen und der 30 - 39-jährigen Männer beruht möglicherweise darauf, daß diese Altersgruppen aufgrund ihres gesicherten Sozialstatus unter guten hygienischen Bedingungen leben und verreisen. Auch bei Reisen in Endemiegebiete der Hepatitis A wird so das Infektionsrisiko erheblich gesenkt. Insgesamt ist somit weder bei den Frauen noch bei den Männern die erwartete weitere Abnahme der Durchseuchung an anti-HAV eingetreten (19). Die mäßige Abnahme der Durchseuchungsrate bei älteren Menschen und die ansteigende oder zumindest gleichbleibende Durchseuchung bei jüngeren Personen weist darauf hin, daß anscheinend die Zahl der Infektionen speziell bei jüngeren Personen in den letzten Jahren wieder zunimmt. Aufgrund der geringen Durchseuchungsrate, die aus den serologischen Untersuchungen 1977 (19) errechnet worden war, hätte die Durchseuchung in allen Altersgruppen stark abnehmen müssen. Die Zunahme der Durchseuchung in den niedrigen Altersgruppen und die relativ geringe Abnahme in den höheren Altersgruppen spricht dafür, daß die Hepati-

tis A-Infektionsrate in den letzten Jahren zumindest in den jüngeren Altersgruppen wieder angestiegen ist. Lediglich ältere Menschen scheinen durch einen gesicherten Sozialstatus und entsprechend gute Lebensbedingungen weiterhin gut vor Hepatitis-A-Infektionen geschützt zu sein. Dieses Ergebnis könnte durch eine veränderte Infektionsrate der jüngeren Altersgruppen bedingt sein. (z.B. häufiger Hepatitis-A-Infektionen bei Auslandsreisen). Ein endgültiges Urteil, ob die Hepatitis-A-Häufigkeit in Deutschland wieder ansteigt, ist erst durch Kohortenstudien möglich. In einer 1965 und 1975 in Hannover durchgeführten Studie trat in den Altersgruppen der 20 - 29-jährigen und der 30 - 39-jährigen eine statisch hoch signifikante Abnahme der anti-HAV-Häufigkeit auf.

($p < 0,005$ und $p < 0,01$) (siehe Abb. 4 S. 37)

Dieser deutliche Rückgang der Durchseuchung kann 1983 nicht mehr festgestellt werden. Im Vergleich einzelner Altersgruppen tritt überhaupt keine signifikante Abnahme der anti-HAV-Häufigkeit mehr auf. Lediglich die kombinierte Gruppe der 20 - 39-jährigen Personen von 1983 weist signifikant weniger Antikörper gegen HAV auf als noch 1977. ($\chi^2 = \chi^2 (20 - 29) + \chi^2 (30 - 39) = 1,43 + 3,739 = 5,169$; $p < 0,025$)

Mit $p < 0,025$ liegt eine schwach signifikante Abnahme der anti-HAV-Häufigkeit vor. Legt man die geringe Infektionsrate von 5 Infektionen bei 1000 Personen pro Jahr zu Grunde (19), so hätte die Durchseuchung bei den Erwachsenen (≥ 20 Jahre) in 6 Jahren weit stärker abnehmen müssen. Die Antikörper gegen HAV sind in 6 Jahren in den Altersgruppen bis 29 Jahre weder bei Frauen noch bei Männern signifikant weniger aufgetreten. Nur in höheren Altersgruppen, die in Jahrzehnten mit sehr hoher Infektionsrate Hepatitis A aufwuchsen, lassen sich noch signifikante Abnahmen der anti-HAV-Häufigkeit nachweisen. Auffällig ist die Zunahme der anti-HAV-Durchseuchung bei jüngeren Personen in den Städten (≤ 29 Jahre), im Gegensatz zu

einem geringen Rückgang der Durchseuchung bei älteren Personen (≥ 30 Jahre). Vermutlich liegt hier eine Zunahme der Infektionsrate vorallem bei jungen Leuten vor. Bei Personen, die schon mehrfach Blut gespendet haben, stellt sich die Situation ähnlich dar. Nur die Altersgruppe der 30 - 49-jährigen Personen weist einen statistisch signifikanten Rückgang der Durchseuchung mit anti-HAV auf. Bei jüngeren Personen (≤ 29 Jahre) nahm die Durchseuchung nur geringfügig ab, was auf eine Zunahme bzw. eine Stagnation der bisherigen Abnahme der Infektionsrate schließen läßt. Die Hypothese, daß die Infektionsrate der Hepatitis A beständig abnimmt, kann mit den Daten der vorliegenden Arbeit nicht untermauert werden. Vielmehr ist zu vermuten, daß die Infektionshäufigkeit in den letzten 6 Jahren wieder zugenommen hat.

5. Zusammenfassung

Die Entwicklung der epidemiologischen Situation der Hepatitis A in Bayern wurde anhand von 1000 Serumproben, die von Blutspendeterminen des Bayrischen Roten Kreuzes in München stammten, untersucht. Die Seren wurden im Oktober 1983 gesammelt und kamen aus verschiedenen Regionen Bayerns. Mit Hilfe eines Festphasenradioimmunassays wurden die Seren auf anti-HAV untersucht. Da Antikörper gegen HAV nach Infektion in der Regel lebenslang nachweisbar sind, wurde positiver anti-HAV-Befund als Indiz für eine Infektion mit HAV angesehen. Im Rahmen der Arbeit galt es festzustellen, ob der sich in den letzten Jahrzehnten abzeichnende Rückgang der Hepatitis-A-Infektionshäufigkeit in Deutschland weiter anhält. Die Ergebnisse wurden vorallem in Bezug gesetzt zu Untersuchungen, die Weiss im Rahmen seiner Doktorarbeit (60) 1977 in Bayern durchgeführt hatte. Die anti-HAV-Häufigkeit der untersuchten bayrischen Blutspender nahm im Vergleich zu 1977 jedoch sogar um 10% zu. Sie betrug 1977 49,6%, heute liegt sie bei 59,6%.

Da 1983 mehr ältere Personen untersucht wurden, entsteht bei Betrachtung der einzelnen Altersgruppen ein etwas anderes Bild. Junge Personen zeigen eine Zunahme, ältere nach wie vor eine Abnahme der anti-HAV-Häufigkeit. Die Untersuchung von Untergruppen der Blutspender ergab sowohl in der Stadtbevölkerung als auch bei den Wiederspendern eine wieder zunehmende Durchseuchung jüngerer Personen (≤ 29 Jahre). In 6 Jahren ergab sich auch in den höheren Altersgruppen kein signifikanter Rückgang der anti-HAV-Häufigkeit. Dies hätte bei Fortbestehen der in den letzten Jahrzehnten sehr niedrigen Infektionsrate unbedingt der Fall sein müssen. Ein Wiederanstieg der Infektionsrate in den letzten Jahren ist aufgrund der hier erbrachten Ergebnisse zu vermuten.

6. Literaturverzeichnis

1. Barbara, J.A., Howell, D.R., Briggs, M.:
Post-transfusion hepatitis A
Lancet 1, 738 (1982)
2. Belshe, R.B.:
Textbook of Human Virology
PSG Publishing Company, Inc. Littleton
Massachusetts 1984
3. Beutel, P., Schubö, W.:
SPSS 9 - Statistik Programm-System für die Sozial-
wissenschaften
Gustav-Fischer-Verlag
Stuttgart/New York 1983
4. Chaudhari, A.K.R., Cassie, G., Silver, M.:
Outbreak of foodborne Type A hepatitis in greater
Glasgow
Lancet 2, 223 (1975)
5. Corey, L., Holmes, K.K.:
Sexual transmission of hepatitis A in homosexual
men
N. Engl. J. Med. 302, 435 - 438 (1980)
6. Coulepis, A.G., Loccarnini, S.A., Ferris, A.A., Lehmann,
N.I., and GUST, I.D.:
The polypeptids of hepatitis A virus
Intervirology 10, 24 - 31 (1978)

7. Decker, R.H., Overby, L.R., Ling, C.M., Frösner, G.,
Deinhardt, F., Boggs, J.:
Serologie studies of transmission of hepatitis A
in humans
J. infect Dis. 139, 74 - 82 (1979)
8. Deinhardt, F., Frösner, G.G.:
Hepatitis A-Erreger, Infektionsverlauf, experimentelle
Systeme
Bundesgesundheitsblatt 21, 266 - 269 (1978)
9. Dienstag, J.L., Szmuness, W., Stevens, C.E., Purcell,
R.H.:
Hepatitis A virus infection: New insights from seroepi-
demiologic studies
J. infect Dis. 137, 328 - 340 (1978)
10. Dies:
SIR/DBMS Table Procedure
Reference Guide
Evanston 1982
11. Feinstone, s.M., Kapikian, A.Z., Purcell, R.H.:
Hepatitis A: Detection by immunelectron microscopy
of a viruslike antigen with acute illness
Science, 128, 1026 (1973)
12. Frösner, G.G.:
Nachweis von Hepatitis-A-Antigen und Antikörpern
zur Diagnose der Hepatitis-A-Infektion
Münch. Med. Wschr. 119, 825 - 828 (1977)
13. Frösner, G.G. und Deinhardt, F.:
Die Epidemiologie der Hepatitis A-Infektion
Bundesgesundheitsblatt 21, 270 - 276 (1978)

14. Frösner, G.G., Deinhardt, F., Roggendorf, M., Scheid, R., Bayerl, B. and Zachoval, R.:
Laboratory diagnosis of hepatitis A infection
In: Bianchi, L., Gerok, W., Sickinger, K. and Stadler, G.A. (eds):
Virus and the Liver
Mip. Press, Lancaster, England pp. 17 - 26 (1980)
15. Frösner, G.G., Frösner, H.-R., Haas, H., Dietzk, Sugg, U. und Szmuness, W.:
Häufigkeit von Hepatitis A-Antikörpern in Bevölkerungsgruppen verschiedener europäischer Länder
Schweiz. Med. Wochenschr. 107, 129 - 133 (1977)
16. Frösner, G., Overby, L.R., Flehmig, B., Gerth, H.-J., Haas, H., Decker, R.H., Ling, C.-M., Zuckermann, A.J. and Frösner, H.R.:
Seroepidemiological investigation of patients and family contacts in an epidemic of hepatitis A
J. Med. Virol. 1, 163 - 173 (1977)
17. Frösner, G.G., Papaevangelou, G., Bütler, R., Iwarson, S., Lindholm, A., Courouc  -Pauty, A., Haas, H. and Deinhardt, F.:
Antibody against hepatitis A in seven european countries
I. Comparison of prevalence data in different age groups
Am. J. Epidemiol. 110, 63 - 69 (1979)
18. Frösner, G.G., Englert, H., Sugg, U., Schneider, W.:
Zur Frage der Ermittlung eines Vergleichskollektivs mit "normaler" Häufigkeit von anti-HBs. Forschungsergebnisse der Transfusionsmedizin und Immunhaematologie, Band 3
Medicus Verlag GmbH, Berlin 1976

19. Frösner, G., Willers, H., Müller, R., Schenzle, K.,
Deinhardt, F., and Höpken, W.:
Decrease in incidence of hepatitis A infection in
Germany
Infection 6, 259 - 260 (1978)

20. Frösner, G.G., Zuckermann, A.:
Hepatitis B: Epidemiologie und stand der Prävention.
Verhandlungen der Gesellschaft für Innere Medizin,
82. Band (Sonderdruck)
J.F. Bergmann-Verlag, München 1976

21. Gregg, M.B. and Garibaldi, R.A.:
The changing epidemiology of viral hepatitis in the
United States
Am. J. Dis. Child 123, 350 - 354 (1972)

22. Herold G.:
Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung
aku Fotodruck, Köln 1984, S. 252

23. Hollinger, F.B., Bradley, D.W., Maynard, J.E., Dreesman,
G.R., Melnick, J.L.:
Detection of hepatitis A viral antigen by radio-
immunassay
J. immun. 115, 1464 - 1466 (1975)

24. Hooper, R.R., Jules, C.W., Routenberg, J.A.:
An outbreak of type A viral hepatitis at the naval
training center, San Diego. Epidemiologic evaluation.
Am. Epidemiol. 105, 148 - 155 (1977)

25. Horak, W., Winter, M., Renner, F.:
Immunologische Methoden der Hepatitis A und B bei
Blutspendern im Raum Wien.
Zeitschrift für Gastroenterologie 17, 28 - 31 (1979)

26. Hunter, W.M., Greenwood, F.C.:
Preparation of iodine-131-labelled human growth hormone
of high specific activity.
Nature 194, 495 (1962)
27. Iwarson, S., Frösner, G.G., Lindholm and Norkrans, G.:
The Changed epidemiology of hepatitis A infection
in Scandinavia.
Scand. J. infect. Dis. 10, 155 - 156 (1978)
28. Klein, P., Falke, D.:
Virologie
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1977
29. Krugman, S., Friedman, H., Lattimer, C.:
Viral hepatitis Type A: identification by specific
complement-fixation and immune adherence tests.
New Engl. J. Med. 292, 1142 (1975)
30. Kryger, P., Petersen, N.S., Mathiesen, L., Nielsen, J.O.:
Increased risk of infection with hepatitis A and
B virus in men with a history of syphilis: Relation
to sexual contacts.
J. infect. Dis. 145, 23 - 26 (1982)
31. Mathiesen, L.R.:
The hepatitis A virus infection
Liver 1, 81 - 109 (1981)
32. Miller, W.J., Provost, P.J., McAleer, W.J., Ittensohn,
O.L., Villarejos, V.M., Hilleman, M.R.:
Specific immune adherence assay for human hepatitis
A antibody
Application to diagnostic and epidemiologic inves-
tigations.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149, 254 (1975)

33. Morse, L.J., Bryan, J.A., Hurley, J.P., Murphy, J.F.,
O'Brien, T.F. and Wacker, W.E.C.:
The Holy Cross College Football Team hepatitis outbreak.
J. Amer. Med. Ass. 219, 706 - 708 (1972)
34. Mosley, J.W.:
The epidemiology of viral hepatitis: an overview
Amer. J. Med. Sci. 270, 253 - 267 (1975)
35. Muench, H.:
Catalytic Modells in Epidemiology
Harvard University, Cambridge 1959
36. Mushahwar, I.K., Overby, L.R., Frösner, G.G., Deinhardt,
F., Ling, Ch.-M.:
Prevalence of hepatitis B e-antigen and its antibody
as detected by radioimmunoassays.
J. Med. Virol. II, 77 - 87 (1978)
37. Norkrans, G.:
Clinical epidemiological and prognostic aspects of
hepatitis A, B and "Non A, non B".
Scand. J. infect. Dis. 117, 1 - 44 (1978)
38. Opaschowski, H.W.:
Wohin die Reise geht
Bild der Wissenschaft 6, 119 (1984)
39. Papaevangelou, G.J., Gourgouli, K.P., Vissoulis,
H.G.:
Epidemiologic characteristics of hepatitis A virus
infection in Greece.
Am. J. Epidemiology 112, 482 - 486 (1980)

40. Peczenik, A., Duttweiler, D.W., Moser, R.H.:
An apparently waterborne outbreak of infections
hepatitis.
Am. J. Public health 46, 1008 - 1017 (1956)

41. Philipp, J.R., Hamilton II, T.P., Abbet, T.J., Stone,
R.S. and Pait, C.F.:
Infections hepatitis outbreak with Mai Tai as the
vehicle of transmission.
Am. J. Epidemiol 97, 50 - 59 (1973)

42. Raska, H., Helcl, J., Svandova, E.:
Epidemiology of infectious hepatitis
Am. J. Dis. Child 123, 340 - 345 (1975)

43. Robinson, N., Anderson, D., Wassy, F., Gazdzik, R.:
SIR User's manual Vers. 2
Evanston 1980

44. Roggendorf, M., Frösner, G.G., Deinhardt, F. and
Scheid, R.:
Comparison of solid phase test systems for demonstrating
antibodies against hepatitis A virus (anti-HAV) of
the IgM-class.
J. Med. Virol. 5, 47 - 62 (1980a)

45. Roggendorf, G., Panitz, R., Scheid, B., Bayerl, B.,
Frösner, G.G. and Deinhardt, F.:
Shift in hepatitis A epidemiology in Germany. Population
distribution of hepatitis A virus antibodies of the
IgM-class
Infection 8, 262 - 266 (1980)

46. Routenberg, J.A., Dienstag, J.L., Harrison, W.O.,
Kilpatrick, M.E., Hooper, R.R., Chisari, F.V., Purcell,
R.H., Fornes, M.F.:
Foodborne outbreak of hepatitis A: Clinical and
laboratory features of acute and protracted illness.
Am. J. Med. Sci. 278, 123 - 137 (1979)
47. Routenberg, J.A., Dienstag, J.L., Harrison, W.O.,
Kilpatrick, M.E., Hooper, R.R., Purcell, R.H.,
Fornes, M.F.:
A foodborne epidemic of hepatitis A virus (HAV)
infection among navy recruits, abstracted.
Gastroenterology 69, 859 (1975)
48. Scheid, R., Frösner, G.G., Deinhardt, F.:
Unpublished results
49. Schenzle, d., Dietz, K. and Frösner, G.G.:
Antibodies against hepatitis A in different European
countries.
II. Statistical analysis of crosssectional surveys.
Am J. epidemiol 110, 70 - 76 (1979)
50. Schoenbaum, S.C., Baker, O., Jezek, Z.:
Commonsource epidemic of hepatitis due to glazed
ice and pastries.
Am. J. Epidemiol. 104, 74 - 80 (1976)
51. Siegl, G., Frösner, G.G.:
Characterization and classification of virus particles
associated with hepatitis A.
I. Size, density and sedimentation
J. virology 26, 40 - 47 (1978a)

52. Siegl, G., Frösner, G.G.:
Characterization and classification of virus particles
associated with hepatitis A
II. Type and classification of nucleic acid
J. virology 26, 48 - 53 (1978b)
53. Szmuness, W., Dienstag, J.L., Purcell, R.H., Harley,
E.J., Stevens, C.E., Wong, D.C.:
Distribution of antibody to hepatitis A antigen in
urban adult populations.
New Eng. J. Med. 295, 755 - 759 (1976)
54. Szmuness, W., Dienstag, J.L., Purcell, R.A., Stevens,
C.E., Wong, D.C., Ikram, H., Bar-Shaney, S., Basley,
R.P., Desmyter, J. and Gaon, J.A.:
The prevalence of antibody to hepatitis A antigen
in various parts of the world. A pilot study.
Am. J. Epidemiol 106, 392 - 398 (1977)
55. Tabor, E., Jones, R., Gerety, r.J., Drucker, J.A.
and Colon, A.R.:
A symptomatic viral hepatitis types A and B in an
adolescent population
Pediatrics 62, 1026 - 1030 (1979)
56. Tratschin, J.D., Siegl, G., Frösner, G.G. and
Deinhardt, F.:
Characterization and classification of virus particles
associated with hepatitis A
III. Structural proteins
J. virology 38, 151 - 156 (1981)
57. Villarejos, V.M., Provost, P.J., Hensohn, O.L.:
Seroepidemiologic investigation of human hepatitis
caused by A, B and a possible third agent.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 152, 524 - 528 (1976)

58. Weiland, D., Berg, J.V.R., Böttger, M. and Lundbergh, P.:
Prevalence of antibody against hepatitis A in Sweden
in relation to age and type of community
Scand. J. Infekt. Dis. 12, 171 - 174 (1980)
59. Wehrmann, M., Müller, r., Kramer, r., Willers, H.,
Knocke, K.W., Deicher, H., Höpken, W.:
Eine epidemiologische Studie über die Virushepatitis
im Raum Hannover.
Med. Klinik 69, 325 - 332 (1974)
60. Weiss, M., Deinhardt, F., Frösner, G.G.:
Serologische Marker der Hepatitis A und Hepatitis
B bei bayrischen Blutspendern.
Inaugural Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität zu München.
München 1981
61. Frösner, G.G., Weiss, M., Scheid, R., Deinhardt,
F., Gathof, G.A., Bäcker, U., Gossau, E., Bär, A.:
Häufigkeit von Hepatitis A und B Markern bei Bayerischen
Blutspendern.
Münch. Med. Wschr. 122, 231 (1980)
62. Wong, D.C., Rosen, L., Purcell, R.H.:
Seroepidemiology of viral hepatitis in the South
Pacific in Vyas G.N., Cohen, S.N., Schmid, R.
Viral Hepatitis, Philadelphia, Franklin Institute
Press, pp 733 - 734 (1978)
63. Zachoval, R., Frösner, G., Deinhardt, F., John, I.:
Hepatitis A transmission by cold meats
Lancet 2, 260 (1981)

Lebenslauf

Name: Orthuber, Josef Angelus

Geburtsdatum: 4. Dezember 1958

Geburtsort: Isarhofen/Landkreis Passau

Staatsangehörigkeit: deutsch

Bekenntnis: römisch katholisch

Wohnort: Isarhofen 22, 8359 Ortenburg

Familienstand: ledig

Eltern: Josef Orthuber, Verwaltungs-
angestellter, + 03.01.1977
Franziska Orthuber, geb. Nothaft,
Hausfrau

Erziehung: im Elternhaus

Schulbildung: 1965 - 1970 Volksschule Neustift
1970 - 1979 mathematisch-naturwissen-
schaftliches Gymnasium
in Vilshofen
(Abitur Mai 1979)

Universitätsstudium: WS 79/80 Beginn des Theologiestudiums
in Passau
SS 80 Beginn des Medizinstudiums
an der Ludwig Maximilians-Universität
München

Ärztliche Prüfungen: März 1982 Ärztliche Vorprüfung
März 1983 I.Abschnitt d. Ärztl.Prüfung
März 1985 II.Abschnitt d.Ärztl.Prüfung
April 1986 III.Abschnitt d. Ärztl.
Prüfung

Sprachkenntnisse: Englisch in Wort und Schrift

